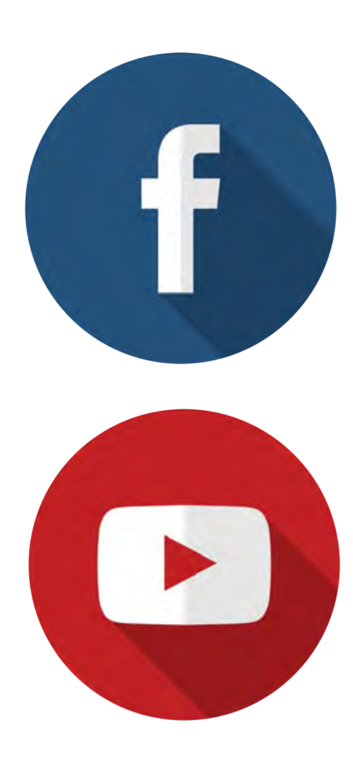
In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful







LES FONCTIONS TUBULAIRES

I- INTRODUCTION :

Le tubule rénal modifie la composition de l'ultrafiltrat élaborant ainsi l'urine définitive. Ceci grâce à des processus de réabsorption et de sécrétion, aboutissant à l'excrétion urinaire de chaque substance en quantité adaptée aux besoins de l'organisme.

La réabsorption est le passage d'une substance de la lumière tubulaire vers le sang.
La sécrétion est le passage d'une substance de la cellule tubulaire où elle est élaborée vers la lumière tubulaire.
L'excrétion, faussement dénommée sécrétion, est le transfert transcellulaire sans modification d'une substance du milieu intérieur vers la lumière tubulaire.

II-MECANISMES DE TRANSPORT

La réabsorption et la sécrétion tubulaires nécessitent plusieurs mécanismes de transport des molécules entre la lumière du tubule et les capillaires péritubulaires.

1- TRANSFERT PASSIF : il résulte de facteurs physiques :
- Différence de pression entre 2 milieux, Pi et Pt restent sensiblement égales (10mmHg) ;
(Pi : pression interstitielle - Pt : pression tubulaire).
-Force de diffusion :
-diffusion simple : en suivant le gradient de concentration.
-diffusion facilitée : par transporteur membranaire [protéine, canal, transport (symport, antiport)]. Elle est limitée car saturable, se faisant toujours dans le sens du gradient de concentration.

2- TRANSFERT ACTIF : il se fait contre un gradient de concentration et nécessite de l'énergie (ATP). Il s'agit d'un mécanisme saturable d'où la possibilité de calculer pour chaque substance le taux maximum de réabsorption, le Tm.
On distingue :
-Transport actif primaire : essentiellement Na/K ATPase, agissant contre le gradient de concentration.
-Transport actif secondaire : il s'agit d'un mécanisme de cotransport d'une molécule avec un ion utilisant l'énergie liée au transport de cet ion.
Exemple : cotransport Na^+/glucose.

3- VOIES DE TRANSPORT :
- Voie paracellulaire ou intercellulaire : passage entre 2 cellules
- Voie transcellulaire : passage à travers la cellule

III- CARTOGRAPHIE RENALE :

Le tubule rénal régule indépendamment les bilans de l'eau, du sodium, du potassium et des autres électrolytes bien que leurs transports soient liés et interdépendants dans presque tous les segments du néphron.

1- REABSORPTION DU SODIUM :

Le rein est l'organe exclusif qui assure une régulation des sorties de Na^+ en fonction du bilan nul, en adaptant les sorties aux apports malgré la grande variabilité de ceux –ci. Ce qui permet le maintien du volume extracellulaire.

La filtration glomérulaire du Na^+ plasmatique est de 24 000mmol/24 h dont 99% sont réabsorbés. Les transferts tubulaires vont aboutir à l'excrétion d'environ 150 mmol.
Le transport actif de Na^+ est la principale force motrice dans tous les segments du tubule rénal.

- Au niveau du TCP :

La réabsorption tubulaire proximale de Na^+ :

- représente 60 à 80% du Na^+ filtré
- est iso-osmotique
- est pour moitié active et pour moitié passive, par voie paracellulaire
- entraine une réabsorption équivalente de Cl^- grâce au gradient électrochimique
- entraine une réabsorption passive d'eau filtrée grâce au gradient d'osmolarité.

Au niveau de la membrane basolatérale, la pompe Na^+/K^+ ATPase utilise l'ATP pour la sortie des ions Na^+de la cellule tubulaire vers l'interstitium et l'entrée des ions K^+ du milieu interstitiel vers la cellule tubulaire (3 $Na^+/2K^+$).
Ceci est à l'origine d'un gradient de concentration au niveau de la membrane apicale, entrainant une réabsorption de Na^+ de la lumière tubulaire vers la cellule tubulaire.

L'entrée de Na^+ par le pôle apical se fait :

- par diffusion facilitée grâce à des canaux sodiques
- par transport actif secondaire utilisant un cotransporteur avec le glucose, les acides aminés, les vitamines et certains ions (leur absorption se faisant contre un gradient de concentration)
- par un antiport Na^+/H^+.

L'eau suit le Na^+ et est réabsorbée par osmose (réabsorption passive) à travers des aquaporines.

Le transport actif primaire de Na^+ crée un gradient électrique favorisant la réabsorption par voie paracellulaire de l'urée, des chlorures, du K^+ et du Ca^{++}.

Cette réabsorption massive de sodium entraine de manière iso-osmotique celle de l'eau et de l'urée, l'urine étant iso-osmotique par rapport au plasma à la fin du TCP.

Des facteurs péritubulaires, et particulièrement la pression oncotique des capillaires péritubulaires, modulent la réabsorption proximale. Toute augmentation de la fraction de filtration glomérulaire entraîne une augmentation de la pression oncotique péritubulaire favorisant la réabsorption proximale d'eau et de Na^+ : c'est la balance glomérulo-tubulaire.

Ce mécanisme a pour but d'atténuer les variations du DFG par adaptation de la réabsorption d'eau dans le TCP.

- Au niveau de l'anse de Henlé :
La branche descendante de l'anse de Henlé est perméable à l'eau et imperméable aux solutés.
Au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé, la réabsorption de Na^+ :

- s'effectue sans réabsorption d'eau, représentant 20 à 30 % du Na^+ filtré.
- s'effectue grâce à un cotransporteur électroneutre, permettant l'entrée d'un ion de Na^+, d'un ion de K^+ et de 2 ions de Cl^-.
- la sortie de Na^+ par le pôle basolatéral est active, assurée par une pompe Na^+/K^+ATPase.

Le fluide qui quitte l'anse de Henlé est hypotonique, d'où l'appellation de cette partie de segment de dilution de l'urine.

Au total, l'urine est isotonique à la sortie du tube proximal, hypertonique à la pointe de l'anse de Henlé et toujours hypotonique à l'entrée du tube distal.

- Au niveau du TCD et canal collecteur :
Le TCD est imperméable à l'eau.
Le Na^+ est réabsorbé au niveau du pôle apical :

- par un cotransporteur électroneutre Na^+- Cl^- dans les 2/3 proximaux du TCD
- par des canaux sodiques épithéliaux dans le 1/3 restant du TCD et dans le canal collecteur.
- sous contrôle de l'aldostérone.

Le Cl^- accumulé, quitte la cellule par le pôle basolatéral à travers des canaux spécifiques.

Le transport de Na^+ est électrogénique et rend la lumière du tubule électronégative. Ce qui entraîne en conséquence une sécrétion passive de K+ à travers les canaux K+ le long du gradient électrochimique, qui est donc secondaire à la réabsorption de Na+.

Dans tous les cas, la force motrice de la réabsorption de Na^+ est fournie par la pompe Na^+/K^+ ATPase.

Dans les régions terminales du néphron sont donc réalisés les ajustements fins du bilan du sodium.
L'excrétion fractionnelle du Na^+ est, dans les conditions normales, inférieure à 1%.

2- TRANSPORT DU POTASSIUM :
Le potassium est le principal cation intracellulaire représentant 98 % du K^+ échangeable de l'organisme. Les 2 % restants se trouvent dans le secteur extracellulaire, dont environ 20 mEq dans le secteur plasmatique, représentant la kaliémie.
L'absorption digestive et l'élimination extrarénale du K^+ alimentaire varient peu ; l'homéostasie du potassium dépend donc de son élimination rénale, dont la régulation est lente, sous contrôle de l'aldostérone.

La réabsorption de K^+ filtré :

- est de 90 % au niveau du TCP et l'anse de Henlé quelques soient les entrées.
- est passive
- est complétée par le cotransport Na-K-2 Cl au niveau de l'anse de Henlé.

Le TCD et canal collecteur sont habituellement des sites de sécrétion de K^+, qui :

- est soumise à une régulation sous la dépendance de l'aldostérone
- représente 15 % de la charge filtrée
- est un phénomène actif, variable, annulant le bilan
- se fait par 2 voies de diffusion : le canal ionique potassique et un cotransport K^+-Cl^-.

L'entrée du K^+dans les cellules par le pôle basolatéral est due à l'activité des pompes Na^+/K^+ATPases basolatérales.

3- EXCRETION DES PHOSPHATES INORGANIQUES, DU CALCIUM ET DU MAGNESIUM :

Les débits de filtration de ces ions étant très supérieurs à leur quantité dans l'organisme, le transport se fait dans le sens d'une réabsorption nette.

- Au niveau du TCP :

La réabsorption des phosphates :

- est de 85 à 95%
- faisant intervenir des cotransports couplés au Na^+
- est inhibée par la PTH (hormone phosphaturiante).

La réabsorption du Ca^{++} :

- est de 65 %
- est principalement liée à celle de l'eau et du Na^+
- se fait par voie paracellulaire (80%) et par des canaux calciques (20%).

La réabsorption du magnésium :

- représente 20%
- est un mécanisme passif

- Au niveau de l'anse de Henlé :

La réabsorption du Ca^{++} :

- est de 20%
- se fait par voie paracellulaire.
- est passive

La réabsorption du Mg^{++}

- est de 55%
- se fait par voie paracellulaire.
- est passive

- Au niveau du TCD :

- Le Ca^{++} pénètre passivement dans la cellule, par le pôle apical via un canal calcique.
- Il est activement expulsé de la cellule par le pôle basolatéral grâce à une Ca-ATPase et à un échangeur Na^{+}/Ca^{++}.

- Le Mg^{++} est transporté par un processus similaire (canal Mg^{++} apical et échangeur Na^{+}/Mg^{++} basolatéral).

4- EXCRETION DE L'ACIDE URIQUE :

La dégradation des purines endogènes et alimentaires aboutit à la formation de 700 mg par jour d'acide urique.
Les urates sont librement filtrés et subissent au niveau du tubule rénal une réabsorption et une sécrétion proximales et une réabsorption postsécrétoire.

La quasi-totalité de l'acide urique filtré est réabsorbée dans la partie initiale du TCP. Elle est suivie d'une sécrétion tubulaire d'environ la moitié de la charge filtrée puis d'une réabsorption dans la partie terminale du TCP d'une partie de l'acide urique sécrété.
La réabsorption proximale résulte d'un contre transport luminal acide urique-anions (HCO_3^-, OH^-, Cl^-, lactate). La réabsorption et la sécrétion sont des transports indépendants du Na^+ et non saturables.
L'excrétion urinaire est de 10%. Le pH urinaire conditionne l'état de solubilisation des urates, insolubles à pH acide et solubles à pH > 7.

5- EXCRETION RENALE DES ANIONS ET DES CATIONS ORGANIQUES :

Les anions endogènes : sels biliaires, AMPc, acides gras, prostaglandines, hippurate, urate, oxalate.
Les anions exogènes : furosémide, pénicilline G, salicylate, céfalotine.
Ils sont sécrétés par le rein et partagent le même mode d'excrétion que le PAH.

Le débit de PAH excrété dans l'urine est largement supérieur au débit filtré témoignant d'une sécrétion tubulaire nette qui a lieu dans le segment S2 du TCP. Elle est limitée par un Tm (transfert maximal), dit de sécrétion, quand la concentration plasmatique du PAH dépasse 50 mg/l.
Son entrée par le pôle basolatéral est un phénomène actif. Sa sortie par le pôle apical se fait par un mécanisme passif, le long d'un gradient de concentration.

Les cations endogènes : choline, catécholamines, créatinine.
Les cations exogènes : atropine, morphine, quinine.
Leur filtration est variable en fonction de leur liaison aux protéines. Leur sécrétion a lieu dans le TCP selon un mécanisme actif.

6- TRANSPORT DU GLUCOSE :

La quasi-totalité du glucose filtré est réabsorbée au niveau du TCP, dont 98% au niveau de la première moitié du TCP.

La réabsorption fait intervenir les cotransporteurs SGLT1 qui permettent au glucose de franchir la membrane apicale et d'être transporté dans le cytoplasme en utilisant l'énergie du Na+ qui se déplace le long de son gradient électrochimique. Le glucose quitte la cellule par diffusion facilitée le long de son gradient à travers la membrane basolatérale, tandis que le Na+ est expulsé par la pompe Na^+/ K^+ ATPase.

La réabsorption proximale du glucose est limitée par une capacité tubulaire maximale : Tm de réabsorption.

7- EXCRETION DES ACIDES AMINES :

Les acides aminés (AA) sont librement filtrés par les glomérules.
La réabsorption est quasi-totale, d'où absence des acides aminés dans les urines.
Au pôle apical, la réabsorption se fait par un cotransporteur actif secondaire Na^+/AA.

8- EXCRETION RENALE D'EAU : CONCENTRATION ET DILUTION DE L'URINE

Le rein est le seul organe assurant un bilan nul d'eau, l'excrétion urinaire étant la seule sortie d'eau régulée. Toutefois, il doit assurer à la fois un bilan nul d'eau et un bilan nul d'osmoles.
Le débit urinaire dépend des apports hydriques et peut être considéré comme la somme algébrique de 2 débits partiels : l'un nécessaire à l'émission de substances dissoutes en solution iso-osmotique au plasma (clearance osmolaire), l'autre résultant de la différence entre ce débit théorique et le débit urinaire réel : c'est la clearance de l'eau libre.
La modulation de l'osmolarité urinaire par le rein est assurée chez l'homme entre 50 et 1200mosm/l.

La réabsorption d'eau libre se fait selon les besoins de la régulation hydrique :

- Si déshydratation : il y'a une réabsorption d'eau libre.
- Si hyperhydratation : il n'y a pas de réabsorption d'eau libre.

- Mécanisme de la réabsorption d'eau libre :

- L'essentiel de l'eau filtrée, est réabsorbé passivement et obligatoirement dans le TCP et branche descendante de l'anse de Henlé selon un gradient osmotique.
Cette réabsorption est liée à la présence de protéines spécialisées, les aquaporines(AQP1, AQP3, AQP4) ou aux canaux à eau, insensibles à l'hormone antidiurétique : AVP (arginine vasopressine).
La réabsorption proportionnelle d'eau liée au Na^+ laisse à la fin du TCP une urine primitive isotonique par rapport au plasma.

- Au niveau de la branche descendante de l'anse de Henlé, il ya une hypertonie de plus en plus marquée vers le bas. Il ya une entrée de Na^+, du Cl^- et de l'urée, de moindre degré, de l'interstitium vers la lumière tubulaire provoquant une hypertonie marquée.

- Au niveau du sommet, il ya une hypertonie maximale et permanente.

- Au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé, il ya une hypotonie de plus en plus marquée vers le haut due à une réabsorption active de Na^+ à ce niveau.

La réabsorption de Na^+ seul dans la branche ascendante vers le milieu interstitiel à chaque étage est très sélective, se faisant selon un mécanisme actif.
Le Na^+ réabsorbé, passe dans la branche descendante entrainant une hypertonie vers le bas.
Ce contre-courant est multiplié et il existe une hypertonie papillaire.
Au niveau de la branche ascendante, il y a un passage de l'urée de l'interstitium vers le tubule et un passage de Na^+ et Cl^- de la lumière tubulaire vers l'interstitium. Donc, il y a un flux entrant net d'urée et un flux sortant net de Na^+ et de Cl^-. Le flux entrant n'arrivant pas à compenser le flux sortant de Na^+ et Cl^-, l'urine est hypotonique.
En perfectionnant ce modèle, plus les tubes se trouvent dans la médullaire, plus il y a perte d'eau et plus la concentration est élevée, c'est-à-dire, plus l'osmolalité est augmentée.

Au niveau du TCD et canal collecteur, il ya une hypotonie, la réabsorption d'eau étant soumise à une régulation hormonale, assurée par l'hormone antidiurétique(ADH) appelée également arginine-vasopressine (AVP).

- Régulation de la réabsorption d'eau libre.

La régulation de la réabsorption d'eau libre est assurée par l'AVP qui agit sur 2 types de récepteurs :
-V1 à destinée vasculaire entrainant une vasoconstriction).
-V2 situé dans la cellule tubulaire
L'AVP, une fois fixée sur le récepteur V2, permet le passage de l'eau vers l'interstitium en fonction du gradient de concentration.
La sécrétion d'AVP est stimulée par l'angiotensine 2, l'acétylcholine, la nicotine, les nausées, le stress, l'hypoglycémie, les anésthésiques.
Elle est inhibée par l'alcool, le froid et le lithium.

Si la régulation l'exige (déshydratation), l'AVP ouvre les pores du canal collecteur et du TCD, et l'eau libre est réabsorbée du tube urinaire hypotonique vers le tissu interstitiel hypertonique.
C'est le mécanisme de concentration de l'urine.

-Etude des mécanismes de concentration et dilution des urines :

- Clearance de l'eau libre :

Le volume et l'osmolalité de l'eau libre sont très variables, de 0,5 à 8 l/j pour le volume et de 50 à 1200 mosmol/kg pour l'osmolalité.
Le rein a la possibilité d'émettre des urines abondantes et diluées ou rares et concentrées. Cela résulte de la faculté du TCD de réabsorber de manière indépendante l'eau et le Na^+.

L'AVP est responsable de la réabsorption facultative de l'eau libre au niveau des segments distaux du néphron. Elle permet l'élimination d'une urine hypertonique par rapport au plasma. En d'autres termes, elle négative la clearance de l'eau libre.

C_{H2O} : volume d'eau pure qu'il faudrait apporter ou retrancher chaque minute de l'urine pour la rendre isotonique par rapport au plasma.

C_{osm} : mesure du volume plasmatique théoriquement épuré des substances dissoutes qu'il contient par unité de temps.

$V = C_{osm} + C_{H2O}$

$C_{H2O} = V - C_{osm} = V - (\frac{U \, x V}{P}) = V \, (1 - \frac{U}{P})$

Si U = P , $C_{H2O} = 0$ ⟹ urines isotoniques par rapport au plasma

Si U > P , $C_{H2O} < 0$ ⟹ urines hypertoniques par rapport au plasma : le syndrome de Schwartz- Bartter

Si U < P , $C_{H2O} > 0$ ⟹ urines hypotoniques par rapport au plasma : diabète insipide ⟹ faire une épreuve de restriction hydrique

9- MECANISME D'ACIDIFICATION DES URINES :

Le rôle que joue le rein dans la régulation du pH sanguin est double :
- réabsorption d'ions bicarbonates filtrés afin de préserver le stock du tampon extracellulaire.
- excrétion de la charge acide métabolique sous forme d'acidité titrable et d'ammonium.

Ces 2 modalités d'excrétion des ions H^+ sont conditionnées par l'acidification de l'urine.
Ainsi, l'excrétion d'ions H^+ libres négligeables quantitativement est indispensable à l'excrétion d'ions H^+ sous les 2 autres formes.

-Origine des ions H^+ :

L'alimentation est plus acide que basique. Les acides aminés soufrés des protéines sont à l'origine de 60% à 90% de la production d'ions H^+ par oxydation du soufre en acide sulfurique. Les phosphoprotéines et les phospholipides sont la source alimentaire des phosphates excrétés dans les urines.

-Devenir des ions H^+ :

Le rein élimine 100 mEq /24 h d'ions H^+ :
-25 mEq / 24h sous forme d'ions H^+ libres
-25 mEq / 24 h tamponnés par le système phosphate
-50 mEq /24 h captés par le NH_3 pour donner du NH_4 : c'est l'ammoniogénèse.

- Mécanisme d'acidification des urines :

Le rein lutte contre la charge acide produite par le métabolisme des protéines par :

-Elimination des ions H^+ filtrés en quantité négligeable ; ce qui va entrainer une acidification des urines et une diminution du pH. L'excrétion d'ions H^+sous forme libre, représente 1/3 de l'excrétion urinaire de H^+.

-Réabsorption de HCO_3^- filtrés :

- 4 800 mmol/j de HCO_3^- sont filtrées et réabsorbées
- 80 % au niveau du TCP (réabsorption active) et 15% au niveau de l'anse de Henlé.

Au niveau du TCP, la réabsorption des bicarbonates repose sur la sécrétion des ions H^+ par des antiports Na^+-H^+ qui assurent un transport secondairement actif, le moteur du mouvement étant la Na^+/ K^+ ATPase de la membrane basolatérale.
Le système de contre-transport Na^+-H^+ assure la sécrétion d'ions H^+ dans la lumière du tubule en échange de la réabsorption d'ions Na^+. Les ions H^+ sécrétés se combinent avec les ions bicarbonates filtrés pour former de l'acide carbonique H_2CO_3 , ceci grâce à la présence d'une anhydrase carbonique de la bordure en brosse. Le H_2CO_3 étant très instable, il se décompose immédiatement en CO_2 et H_2O. Le CO_2 diffuse librement, en fonction du gradient de concentration, à travers la membrane apicale (via des canaux de la famille des aquaporines) et gagne le cytoplasme de la cellule, où il se combine à H_2O sous l'action d'une anhydrase carbonique pour former H_2CO_3 qui se dissocie ensuite en H^+ et HCO_3^-. Les ions H^+ sont pris en charge par les antiports Na^+-H^+ déjà décrits alors que les ions HCO_3^- sont pris en charge par un système de cotransport situé dans la membrane basolatérale, qui assure le transport de 3 ions HCO_3^- pour 1 ion Na^+.
En termes de bilan, un ion HCO_3^- est réabsorbé avec un ion Na^+, un ion H^+ est sécrété mais non excrété.
A côté de cette réabsorption de HCO_3^- transcellulaire active, il existe au niveau proximal une voie intercellulaire passive responsable d'un flux de rétrodiffusion.

-Excrétion d'acidité titrable : le CO_2 des cellules distales est hydraté en H_2CO_3 qui se dissocie en H^+ lequel est sécrété puis excrété et en HCO_3^-. Celui-ci passe dans le plasma péritubulaire en compagnie de Na^+ provenant des PO_4HNa_2 urinaires qui sont transformés en PO_4H_2Na par acceptation de l'ion H^+ sécrété et cession de Na^+. C'est l'acidité titrable (dosage de PO_4H_2Na et PO_4HNa_2).

- Excrétion urinaire de l'ammoniac : la glutamine, d'origine hépatique, est transformée en α cétoglutarate et NH_3.
Le NH_3 quitte la cellule en échange de Na^+ qui traverse la membrane basolatérale grâce à un transporteur Na^+/HCO_3^-, le bicarbonate provenant de l' α cétoglutarate.
Dans la lumière tubulaire, le NH_3 se transforme au contact des ions H^+ en NH_4^+ qui ne peut plus être réabsorbé et ainsi sont éliminés des ions H^+ sans modification du pH urinaire.

Sang

la cellule tubulaire

lumière tubulaire

H^+ : acidification directe

Na^+

Na^+

HCO_3^-

Na^+

H^+

H^+

HCO_3^-

PO_4HNa (Na)

$HCO_3^- + H^+$

Na^+

K^+

AC

$PO_4 (H) H Na$

tampons phosphates

AC

$H_2O + CO_2$

$CO_2 + H_2O$

glutamine

NH_3

NH_3

Cl (Na)

$ClNH_3$ (H)

Na^+

$ClNH_4$

formation d'ammonium

Mécanisme d'acidification de l'urine